

**UNIVERSITATEA „OVIDIUS” DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL DE DOCTORAT MEDICINĂ**

**REZUMATUL TEZEI DE
DOCTORAT**

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:
Prof. Univ. Dr. CIRCO EDUARD

DOCTORAND:
AXENTE (STANCIU) LILIANA-ELENA

**CONSTANȚA
2017**

UNIVERSITATEA „OVIDIUS” DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL DE DOCTORAT MEDICINĂ

**EFFECTUL PELOIDOTERAPIEI ÎN
COMBATAREA PROCESULUI DE
ÎMBĂTRÂNIRE BIOLOGICĂ – APRECIERI
CLINICE, BIOCHIMICE ȘI HORMONALE**

**REZUMATUL TEZEI DE
DOCTORAT**

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:
Prof. Univ. Dr. CIRCO EDUARD

DOCTORAND:
AXENTE (STANCIU) LILIANA-ELENA

CONSTANȚA

2017

Teza de doctorat cuprinde:

- PARTEA I: *Stadiul actual al cunoașterii*, organizată în 4 capitole
- PARTEA a-II-A: *Contribuții personale*, organizată în 5 capitole
- 363 referințe bibliografice
- 247 tabele
- 105 figuri
- Doua articole din tema tezei, publicate ca prim autor, în extenso: un articol publicat într-o revistă ISI și un articol într-o revistă B+ , ambele reviste cu indexare în baze de date internaționale.

CUVINTE CHEIE: îmbătrânire, endocrinologie, antioxidant, nămol, peloidoterapie, Techirghiol.

NOTĂ: Tabelele, figurile și indicii bibliografici inserați în acest rezumat păstrează numerotarea originală din teza de doctorat. Cuprisul din rezumat este cel original al tezei

CUPRINS

INTRODUCERE	6
PARTEA I STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	9
CAPITOLUL 1	10
Teoriile îmbătrânirii	10
1.1. Considerații generale	10
1.2. Teoria evoluționistă	11
1.3. Teoria moleculară	11
1.4. Teoria celulară	11
1.5. Teoria sistemică	13
Bibliografie selectivă	13
CAPITOLUL 2	16
Teoria neuroendocrină a îmbătrânirii	16
2.1. Considerații generale	16
2.2. Funcția hipotalamo-hipofizară	17
2.2. Funcția epifizară	20
2.3. Funcția corticosuprarenaliană	20
2.4. Funcția adrenomedulară	26
2.5. Funcția hipofizo-tiroidiană	26
2.6. Funcția hipofizo-gonadală	27
2.7. Hormonii calcitropi și echilibrul calciului	27
2.8. Pancreasul endocrin	28
2.9. Leptina și adiponectina	28
Bibliografie selectivă	29
CAPITOLUL 3	37
Mecanismele moleculare ale stresului oxidativ în îmbătrânire	37
3.1. Considerații generale	37
3.2. Surse de oxidanți și apărarea antioxidantă	39
3.3. Oxidarea proteinelor și îmbătrânirea	41
3.4. Intervenții de prelungire a vieții	42
Bibliografie selectivă	45
CAPITOLUL 4	47
Nămolul sapropelic de Techirghiol	48
4.1. Arc peste timp – istoric	48
4.2. Peloidogeneza	50
4.3. Proprietăți fizice și chimice ale nămolului	51
4.4. Spectrul termic de aplicare al nămolului terapeutic	54
4.5. Efectele endocrino-imunologice ale nămolurilor	56
Bibliografie selectivă	58
PARTEA a II-a CONTRIBUȚII PERSONALE	60
CAPITOLUL 5	61
Motivația alegerii temei și obiectivele lucrării	61

Bibliografie selectivă	62
CAPITOLUL 6	63
Material și metodă	63
6.1. Materiale.....	63
6.2. Intervenția terapeutică.....	63
6.3. Metoda de realizare a proiectului de cercetare.....	65
6.4. Analiza statistică.....	72
Bibliografie selectivă	77
CAPITOLUL 7	79
Rezultate statistice	79
7.1. Descrierea eșantionului de populație propus pentru studiu.....	79
7.2. Descrierea grupului final de pacienți incluși în cercetare conform criteriilor de includere- exclude.....	84
7.3. Descrierea parametrilor clinico-paraclinici la internare și externare pentru loturile de pacienți incluși în studiu.....	96
7.4. Variabilitatea statusului hormonal și antioxidant al subiecților incluși în studiu, analizați comparativ în patru momente diferite.....	133
7.5. Analiza statistică a variabilelor statusului hormonal și antioxidant al subiecților incluși în studiu în raport cu trăsăturile clinico-paraclinice în cele patru momente evaluate.....	148
CAPITOLUL 8	213
Discuții și interpretarea rezultatelor	213
8.1. Evaluarea modificărilor endocrine ale axului hipotalamo- hipofizo corticosuprarenalian, sub influența peloidoterapiei.....	213
8.2. Evaluarea persistenței modificărilor endocrine ale axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian post cură balneară.....	215
8.3. Evaluarea statusului antioxidant sub influența tratamentului cu nămol sapropelic de Techirghiol.....	216
8.4. Evaluarea statusului bio-psiho-social al pacienților propuși pentru cercetare din cadrul Sanatoriului Balnear și de Recuperare Techirghiol.....	216
Bibliografie selectivă	219
CAPITOLUL 9	221
Concluzii	221
Bibliografie generală	223
Anexe	235
Lucrări publicate	238

INTRODUCERE

„O îmbătrânire sănătoasă prin intermediul unui stil de viață sănătos”

Îmbătrânirea sănătoasă se referă la optimizarea oportunităților pentru o stare generală de sănătate bună, astfel încât persoanele în vârstă să poată juca un rol activ în societate și să se bucure de o calitate independentă și înaltă a vieții. Îmbătrânirea populației are loc în toate ariile geografice ale lumii și aceasta rezultă din scăderea mortalității, dar și din scăderea fertilității. Acest proces conduce la o reducere relativă a populației pediatrice și la o creștere a ponderii populației adulte și vârstnice.

Originalitatea acestei cercetări științifice rezultă din cercetarea unor factori determinanți [factorul de creștere insulenic 1 (IGF-1), Cortizol seric, dehidroepiandrosteron-sulfat (DHEA-S), glutation-peroxidaza (GPx)], ce par a juca un rol major în debutul și evoluția fenomenului de îmbătrânire biologică și comportamentul acestora sub efectul terapiei balneare, metodă de tratament recunoscută de forurile internaționale, standardizată de-a lungul vremii pentru anumite condiții patologice, cu scopul de a obține beneficiul maxim pentru abordarea terapeutică a pacientului vârstnic.

Scopul principal al lucrării a fost acela de a investiga efectul terapiei cu nămol sapropelic de Techirghiol, factor natural utilizat în cadrul Sanatoriului Balnear și de Recuperare Techirghiol, la pacientul vârstnic..

Am desfășurat acest studiu, pentru a aduce o nouă perspectivă în cunoașterea mecanismelor patogene ale fenomenului uman de îmbătrânire supus terapiei cu nămol sapropelic de Techirghiol, deoarece în literatura de specialitate studiată la nivel național, cât și la nivel internațional nu am găsit **nici un studiu** care să cerceteze evoluția nivelurilor serice ale IGF-1, Cortizolului seric, DHEA-S, GPx în cursul terapiei cu nămol sapropelic de Techirghiol, la pacienții vârstnici și urmărirea efectelor obținute post cură balneară.

În ultimele două decade, cercetarea medicală a luat o amploare remarcabilă în ceea ce privește demonstrarea rolului IGF-1 în evoluția procesului îmbătrânirii biologice, în acest sens fiind publicate în literatura internațională 3013 studii clinice în care este abordat, din diferite perspective acest subiect. Cu toate acestea, terapia cu nămol și efectul acesteia în procesul de îmbătrânire a fost modest reprezentat, în 6 lucrări publicate, în timp ce variațiile IGF-1 în timpul terapiei cu nămol,

menționate în 4 studii publicate până în prezent, sugerează că IGF-1 exercită o influență protectoare asupra structurii cartilajului, fiind studiate doar patologii osteoarticulare la vârstnici. În literatura de specialitate până în prezent nu a fost publicată nici o cercetare științifică care să evalueze efectele terapiei cu nămol asupra îmbătrânirii umane prin prisma IGF-1.

În ultimii ani, cercetarea medicală s-a dezvoltat remarcabil în ceea ce privește implicația glucocorticoizilor în desfășurarea fiziologică a procesului îmbătrânirii biologice, fiind publicate în literatura internațională 888 studii clinice în care se abordează din diferite perspective acest subiect. Terapia cu nămol și efectul acesteia în procesul de îmbătrânire biologică, așa cum am menționat anterior a fost modest reprezentat, doar 6 lucrări fiind publicate până în prezent. Doar 4 lucrări publicate în literatura de specialitate analizează homeostazia axului hipotalamo-hipofizo-adrenal în timpul terapiei cu nămol, sugerând efectul benefic al glucocorticoizilor în afecțiuni cu o importantă componentă inflamatorie, fiind studiate afecțiuni de tip reumatologic (osteoartrita, fibromialgie) în 3 studii și boala inflamatorie pelvină la femei într-un singur studiu. În literatura de specialitate până în prezent nu a fost publicată nici o cercetare științifică care să evalueze efectele terapiei cu nămol asupra îmbătrânirii umane cu implicația variației cortizolului.

Cercetarea medicală prezintă numeroase studii clinice care au ca obiectiv definirea rolului DHEA-S în decursul procesului îmbătrânirii biologice, astfel încât au fost publicate în literatura internațională 1247 lucrări științifice până în prezent, care au abordat din diferite perspective acest subiect; 68 de articole dintre acestea au studiat procesul de îmbătrânire biologică, având ca unul dintre variabilele de monitorizare raportul cortizol/DHEA-S. Până în momentul actual, în literatura de specialitate nu a fost publicată nici o cercetare științifică care să evalueze efectele terapiei cu nămol asupra îmbătrânirii umane evaluate prin variațiile serice ale DHEA-S. Prin prisma tuturor acestor date, terapia cu nămol și consecințele asupra procesului de îmbătrânire a fost modest reprezentat, numai 6 lucrări publicate.

În privința implicației familiei de enzime glutatation peroxidaza (GPx) în desfășurarea procesului de îmbătrânire umană, au fost publicate în literatura de specialitate 1489 studii clinice care raportează acest fapt. Astfel, terapia cu nămol și efectul produs asupra îmbătrânirii biologice a fost reprezentat în 6 lucrări care au fost publicate până în prezent. Doar 3

lucrari publicate în literatura de specialitate analizează variația GPx în timpul terapiei cu nămol, sugerând efectul benefic al acestei familii de enzime în afecțiuni cu o importantă componentă inflamatorie, fiind în principal monitorizați pacienți cu osteoartrită. În literatura de specialitate, până în prezent, nu a fost publicat nici un studiu clinic care să raporteze efectele terapiei cu nămol asupra îmbătrânirii umane cu implicația directă a GPx.

CAPITOLUL 1

Teoriile îmbătrânirii

Tabel nr. 1 – Clasificare și scurtă descriere a principalelor teorii ale îmbătrânirii

Nivel biologic/Teorie	Descriere
Teoria Evoluționistă¹ Acumularea mutațiilor* (Ploiotropia) antagonică*	Nu sunt selectate mutații care afectează sănătatea la vârste înaintate. Celule somatice sunt menținute numai pentru a asigura continuarea succesului reproducerii; după reproducere soma devine disponibilă. Gene benefice la vârste tinere, devin dăunătoare la vârste înaintate.
Teoria Moleculară¹ Reglarea genelor* Restricția codonilor Erori “catastrofă” Mutații somatice Disdiferențierea	Îmbătrânirea este cauzată de modificări în expresia genelor care influențează atât dezvoltarea cât și îmbătrânirea. Fidelitatea/acuratețea transcripției ARNm este deteriorată de inabilitatea de a decoda codoni în ARNm. Declinul în fidelitatea expresiei genelor cu înaintarea în vârstă duce la creșterea fracției de proteine anormale. Acumulări de deteriorări moleculare, în principal ale materialului genetic/ADN. Acumulare treptată de daune moleculare aleatoare împiedică reglarea expresiei genelor.
Teoria Celulară¹ Senescența celulară- Teoria telomerilor* Radicalii liberi* Uzura organismului Apoptoza	Fenotipuri ale îmbătrânirii sunt cauzate de o creștere a frecvenței celulelor senescente. Senescența poate rezulta din pierderea telomerilor (senescență replicativă) sau stressul celular (senescență celulară). Metabolismul oxidativ produce radicali liberi înalt reactivi care ulterior afectează structura lipidelor, proteinelor și ADN-ului. Acumularea daunelor fiziologice. Moartea programată celular de la evenimente genetice la crize genomice.
Teoria Sistemică¹ Neuroendocrină* Imunologică* Durata de viață	Tulburări ale controlului neuroendocrin al homeostaziei duc la modificări fiziologice legate de îmbătrânire. Declinul funcției imune cu îmbătrânirea duce la scăderea incidenței bolilor infecțioase, dar creșterea incidenței autoimunității. Se referă la o cantitate fixă a potențialului metabolic pentru fiecare organism viu.

* Discutate în text

CAPITOLUL 2

Teoria neuroendocrină a îmbătrânirii

Modificări endocrine - Luând în considerare modificările funcției endocrine la persoanele în vârstă, este important să se facă distincția între efectele îmbătrânirii per se (îmbătrânire biologică) asupra fiziologiei endocrine și cele cauzate de boli legate de vârstă, având în vedere prevalența mare a tulburărilor, atât simptomatice cât și asimptomatice, la vârstnici². Distincția între vârstă și schimbările legate de boală nu determină în mod necesar intervenția terapeutică². În prezent nu este clar dacă tratamentul mai multor schimbări endocrine legate de vârstă este benefic¹⁰.

Mai multe comentarii generale cu privire la modificările endocrine cu îmbătrânirea sunt relevante: singurul sistem endocrin pentru care există o schimbare bine-definită, bruscă și universală în funcție de vârstă este axul hipotalamo-hipofizo-gonadal la femei². Funcția sistemului hormonal de creștere-factorul de creștere 1 insulin like (IGF-1), axul hipotalamo-hipofizo-gonadal masculin și porțiunea (zona reticulară) din cortexul suprarenal care sintetizează dehidroepiandrosteron, toate suferă un declin progresiv, odată cu vârsta la cei mai mulți oameni². Valorile normale, ajustate în funcție de vârstă pentru IGF-1 seric, testosteronul total și liber sau biodisponibil și concentrațiile de dehidroepiandrosteron pot fi definite, dar dacă aceste valori sunt optime fiziologic este necunoscut². Secreția altor hormoni este de asemenea modificată odată cu vârsta, dar schimbările sunt mult mai puțin previzibile, și nu există valori normale bine-definite ajustate cu vârsta².

CAPITOLUL 3

Mecanismele moleculare ale stresului oxidativ în îmbătrânire

"Îmbătrânirea este rezultatul acumulării progresive de modificări celulare care reduc capacitatea unui organism de a rezista stresului provocând o scădere a posibilităților de supraviețuire"^{1,2}.

În cadrul procesului de îmbătrânire, s-a dovedit că are loc un declin accelerat funcțional¹¹. Mecanismele exacte care cauzează acest declin funcțional sunt neclare. Teoria radicalilor liberi ai îmbătrânirii arată că o creștere a producției de radicali ai oxigenului, cu vârsta, de către mitocondrii produce o creștere a daunelor celulare¹²⁻¹⁵.

La om, prima linie de apărare antioxidantă sunt enzimele antioxidante, mai ales SOD, glutatation peroxidaza (GPX) și într-o măsură mai mică, catalaza, precum și tripeptid glutatation (GSH)⁶⁰. Aceste enzime vor ajuta la distrugerea SOR, H₂O₂ și peroxizilor lipidici, în timp ce GSH protejează împotriva proteinelor oxidate.

CAPITOLUL 4

Nămolul sapropelic de Techirghiol

Legenda spune că lacul a devenit cunoscut după ce un turc s-a vindecat în mod miraculos. Techir, un bătrân olog și orb, a poposit împreună cu măgarul său la lacul Techirghiol, rămânând împotmolit în nămolul urât mirositor împreună cu animalul său. După un timp de stat în apă, și-a recăpătat vederea, iar picioarele sale nu mai erau oloage. Vestea miracolului a fost auzită de multă lume, iar oameni de pretutindeni au început să vină și să utilizeze apa din "lacul lui Techir"- lacul Techirghiol de astăzi⁶.

Mecanismul endocrin determină efecte antiinflamatorii caracteristice peloidoterapiei, prin activarea axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian și prin echilibrarea generală a balanței endocrine cu efect și post-cură, iar procesele de apărare sunt activate de către factorul termic. O perioadă destul de lungă de timp au fost recunoscute doar efectele estrogenice, apoi Ștefan Milcu semnaleză și proprietăți progesteronice²⁶, iar mai târziu este evidențiată tendința de restabilire a echilibrului funcțional tiroidian (și prin intervenția și fixarea electivă în tiroidă a iodului din compoziția nămolului).

Pornind de la aceste rezultate, a fost urmărită acțiunea nămolului și a extractelor din el și asupra altor glande endocrine. Studiul este interesant și valoros, prin aceea că a urmărit "prin metode histochemice, eventuale modificări enzimatică, metabolice, secretorii și morfologice din glandele endocrine (hipofiza, tiroida, suprarenale, gonade)", într-o perioadă (începutul anilor șaiszeci) în care literatura privitoare la acțiunea nămolurilor asupra glandelor endocrine era săracă, iar ceea ce există se referea aproape exclusiv la sfera endocrină genitală¹⁴. Modificările enzimatică și metabolice ale glandele endocrine determinate de tratamentul cu nămol, sunt diferite în funcție de specificul secretor al glandei, de stadiul funcțional și de modalitatea terapeutică utilizată: băi de nămol integral sau injecții cu extract. Rezultă o optimizare secretorie în cadrul sistemului endocrin prin creșterea activității enzimatică și de sinteză. Modificări glandulare asemănătoare au putut fi evidențiate și în experimentele efectuate cu nămol de turbă de la Poiana Stampei, iar efectele rezultate sunt de ordin metabolic general, nespecifice, la nivel celular. Rezultă îmbogățirea tegumentului în grupări sulfhidrilice, fosfatază alcalină, acid hialuronic, scăderea glicogenului în ficat și mușchi, a glutationului din sânge, creșterea transaminazelor serice, creșterea vitaminei C în creier, ficat, testicol, plămân și suprarenală, creșterea A.T.P.-azei în mușchi.

CAPITOLUL 5

Motivația alegerii temei și obiectivele lucrării

În alegerea acestei teme am avut trei motivații principale: ca tânăr medic specialist Recuperare, Medicină Fizică și Balneologie mi-am început activitatea medicală în cadrul Sanatoriului Balnear și de Recuperare Techirghiol, unitate medicală în care principala formă de tratament o reprezintă utilizarea factorilor terapeutici naturali: climatul stimulant, nămolul sapropelic și apa cloruro-Sodică-iodurată a lacului¹. Studiile efectuate asupra factorilor terapeutici ai arealului balnear Techirghiol sunt foarte puține, unele dintre ele efectuate cu foarte mulți ani în urmă, în condițiile în care mediul natural înconjurător se afla într-o continuă schimbare. Ca medic ce îmi desfășor activitatea în cadrul contextului actual medical, al medicinei bazate pe dovezi științifice, am simțit nevoia să aprofundez cercetarea științifică asupra nămolului sapropelic de

Techirghiol, cercetare începută de colegii mei, medici ai Sanatoriului Balnear și de Recuperare Techirghiol. Nămolul terapeutic din lacul Techirghiol prezintă proprietăți unice, date de structura sa fizico-chimică, proprietăți ce pot fi doar asemănătoare, dar nu identice cu ale altor nămoluri terapeutice, proprietăți cu activitate influențată și de mediul climatic al arealului respectiv, astfel încât acest lucru dă unicitate fiecărei stațiuni balneare în parte. Din aspectul anterior menționat derivă necesitatea imperioasă a studierii factorilor naturali terapeutici, ca entități de sine stătătoare.

Un al doilea aspect ce a condus la realizarea acestei lucrări științifice este importanța studierii procesului de îmbătrânire, în context demografic actual, cu aplicare la scară națională a conceptului de “profilaxie a îmbătrânirii”², proces inițiat și realizat la noi în țară prin produsul Gerovital H3, de către Profesor Doctor Ana Aslan, personalitate medicală și științifică cu renume mondial. Această cercetare științifică a pornit de la ideea unei legături între importanța terapiei cu nămol sapropelic de Techirghiol în procesul de îmbătrânire sub deviza “să dăm viață anilor”, inițiate încă din anul 1982 la Viena, în cadrul “Adunării Mondiale pentru vârsta a treia”, de către Profesor Doctor Ana Aslan².

Un al treilea motiv care a condus la realizarea acestei teze de doctorat este interesul pe care mi-l suscită tratamentele holistice, naturale ce au de partea lor proba timpului în ceea ce privește eficiența acestor tratamente asupra longevității. Tratamentul prin acupunctură este considerat de către poporul chinez patrimoniu național³, așa cum, alături de tratamentul cu Gerovital H3, cel mai longeviv medicament geriatric al cărui virtuți terapeutice sunt confirmate de scurgerea timpului², cred că tratamentul cu nămol de Techirghiol folosit ca terapie de peste 117 ani trebuie să își ocupe locul bine meritat în patrimoniul național românesc.

Obiectivul principal al acestui studiu:

Evaluarea modificărilor endocrine ale axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian, ca indicator de îmbătrânire biologică, sub influența peloidoterapiei. Pentru a realiza acest obiectiv am dozat la toți pacienții incluși în studiu IGF-1, Cortizolul seric, DHEA-S și am determinat raportul Cortizol/DHEA-S în două momente diferite de timp: la internare și la externare și am studiat variația acestor parametri.

Obiectivele secundare ale acestei lucrări:

1. Evaluarea persistenței modificărilor endocrine ale axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian post cură balneară. Pentru realizarea acestui obiectiv secundar am efectuat determinări hormonale (IGF-1, Cortizolul seric, DHEA-S) și am determinat raportul Cortizol/DHEA-S la 1 lună și respectiv 4 luni de la momentul externării.

2. Evaluarea statusului antioxidant sub influența tratamentului cu nămol sapropelic de Techirghiol. Am monitorizat în dinamică valoarea glutation-peroxidazei (GPx) la internare, la externare, la o lună post-cură balneară și la patru luni după externare.

3. Evaluarea statusului bio-psiho-social al pacienților propuși pentru cercetare din cadrul Sanatoriului Balnear și de Recuperare Techirghiol. Pentru a realiza acest obiectiv am efectuat pacienților incluși în studiu anumite determinări hematologice și biochimice (hemoleucograma, VSH, PCR, fosfataza alcalină, glicemie, acid uric, colesterol total, trigliceride, TGO, TGP, uree și creatinina serică) atât la internare cât și la externare. Am înregistrat date cu privire la frecvența tratamentului în Sanatoriul Balnear și de Recuperare Techirghiol, vechimea bolii degenerative, activitatea fizică depusă pe parcursul vieții, identificarea atrofiei sau a hipotoniei musculare obiectivată clinic de către medicul curant. Am determinat valorile scalei VAS, IMC și circumferința abdominală a fiecărui pacient atât la momentul internării, cât și la momentul externării și date demografice. Evaluarea statusului psihologic a inclus determinarea nivelului de stres prin examen psihologic, prin aprecierea subiectivă a nivelului de stres resimțit de pacienți în momentul internării și la externare, cât și prin evaluarea subiectivă a calității somnului pacienților la momentul internării și la externarea din Sanatoriul Balnear și de Recuperare Techirghiol.

CAPITOLUL 6

Material și metodă

Intervenția terapeutică

Tratamentul aplicat zilnic pacienților pe perioada internării în Sanatoriul Balnear și de Recuperare Techirghiol constă în peloidoterapie, hidrokinetoterapie în bazinul terapeutic cu apa din lacul Techirghiol sau în lacul Techirghiol în perioada verii și proceduri adjuvante (electroterapie, kinetoterapie, masoterapie).

Onchiunea cu nămol rece este un complex terapeutic alcătuit din contrastul succesiv cald-rece. Onchiunea cu nămol rece se practică în sezonul estival, pe plaja special amenajată, unde este adus zilnic sau la 2 zile, nămol extras din zăcământ. După expunerea la soare timp de 15 – 20 de minute, pacientul își aplică pe toată suprafața corpului un strat de nămol de 1-1,5 cm. În raport cu temperatura mediului ambient, uscarea nămolului se produce în 15-30 de minute. Urmează imersia completă în apa lacului pentru îndepărtarea nămolului, care se asociază cu mișcări active ale tuturor segmentelor corpului. La sfârșitul aplicației pacientul face un duș cu apă dulce. Durata expunerii la soare crește zilnic (de la 5-10 minute în prima zi, până la 30-40 minute la sfârșitul curei), ca și numărul imersiilor în lac. Numărul de aplicații de nămol pe zi rămâne constant. Pe toată durata curei nu se face decât o aplicație de nămol pe zi⁵.

Baia generală caldă de nămol se face folosind 10 kg de nămol diluat în 120-150 l apă cloruro-sodică din lac. Temperatura de aplicare este de 37°C-39°C, termoneutralitatea pentru nămol fiind situată la 38°C. Durează 20-25 de minute și temperatura este menținută cvasiconstantă prin adăugarea unei cantități de apă caldă la jumătatea duratei băii. După expirarea timpului pacientul face un duș cald pentru îndepărtarea nămolului și apoi unul rece scurt, pentru împiedicarea vasodilatației sistemice. Baia generală de nămol se practică o dată la două zile, alternativ cu o baie salină (în piscina de hidrokinetoterapie sau în vană) sau cu extract de plante⁶.

Grupul de studiu a cuprins un număr de 52 de pacienți cu respectarea criteriilor de includere și excludere, cu respectarea normelor de elaborare a unei lucrări științifice.

Subiecții au fost împărțiți în două loturi după cum urmează:

- **Lotul 1:** a efectuat 5 aplicații peloide termoneutre - băi generale de nămol (BN), alternativ cu 5 băi generale saline (BS), 3 proceduri electrice adjuvante pe zi, o ședință de masoterapie regională pe zi și o ședință de kinetoterapie pe zi.
- **Lotul 2:** a efectuat 10 aplicații de nămol în regim de ocțiune de nămol - terapie cu factori contrastanți (helioterapie generală progresivă, oncțiune cu nămol, imersie în lac) în lunile de vară, 3 proceduri electrice adjuvante pe zi, o ședință de masoterapie regională pe zi și o ședință de kinetoterapie pe zi.

Metoda de realizare a proiectului de cercetare

Prezenta lucrare științifică este un studiu clinic prospectiv, de cohortă, ce a fost efectuat în perioada 15.07.2013-25.02.2016 și a cuprins un număr total de 1377 de pacienți internați în cadrul Sanatoriului Balnear și de Recuperare Techirghiol, medic curant Doctor Stanciu Liliana-Elena. Dintre aceștia, numai un număr de 52 de pacienți au întrunit criteriile de includere și de excludere în studiu stabilite pentru internare, externare, intervalele de o lună și, respectiv 4 luni de la externare.

Dintre cei 1377 de pacienți studiați pe toată perioada de realizare a acestei cercetări științifice, 1000 de pacienți au prezentat vârsta peste 50 de ani, criteriu de includere. Din cadrul celor 1000 de pacienți potențiali care să întrunească criteriile de acceptare pentru participare la acest studiu, numai 64 de pacienți nu prezentau administrare de medicamente în momentul efectuării anamnezei. Restul de 377 de pacienți internați au prezentat vârsta sub 50 de ani.

Numărul total de pacienți care s-au încadrat în criteriile stabilite la internare a fost de 64, 12 dintre aceștia fiind excluși ulterior din studiu datorită următoarelor motive: 7 pacienți nu au urmat determinările hormonale stabilite pentru urmărirea variațiilor hormonale de la o lună de la externare, din motive personale; 3 pacienți au avut rezultate pozitive la determinarea calitativă a PCR la externare; 2 pacienți au prezentat valori VSH > 10 mm/h la externare.

A. Criteriile de includere în studiu:

- pacienți cu vârsta peste 50 de ani care au indicație corectă de cură balneară, atât femei cât și bărbați, internați în cadrul SBRT;
- pacienți cu simptomatologie algică cu caracter mecanic, degenerativ, la nivel articular axial și periferic.

B. Criteriile de excludere din studiu:

- oricare din situațiile prevăzute drept contraindicații pentru cura balneară; prezența sau apariția fenomenelor inflamatorii (nivelul sangvin al DHEA-S scade nu numai cu vârsta, dar și în aproape orice afecțiune sistemică); decompensări cardiace și/sau tensionale pe parcursul tratamentului; leziuni cutanate; suferințe respiratorii, endocrine, neurologice cunoscute;
- medicație cortizonică sau orice alt tip de medicație care ar putea avea interferențe cu parametrii determinați (diuretice, administrarea suplimentelor alimentare cu conținut de minerale sau având glucide în compoziție);
- tratament balneo-fizioterapic cu cel puțin 4 săptămâni înainte de intrarea în studiu.

Evaluarea subiecților a inclus:

- Explicarea verbală și citirea formularului de informare al modului de desfășurare al acestei cercetări științifice.
- Verificarea existenței semnăturii personale a pacientului pe Consimțământul Informat al Pacientului.
- Consimțământul Informat al Pacientului este contrasemnat de către asistenta medicală din cabinetul medical, angajată a SBRT, în prezența căreia se efectuează informarea verbală a pacientului despre modul de efectuare a acestui studiu medical.
- Examenul clinic general al pacientului.
- Completarea unui chestionar la internare ce cuprinde date de identificare pacient: inițiale, cod numeric personal, vârsta, sexul, la pacienții de sex feminin - prezența sau absența instalării menopauzei și vârsta instalării dacă aceasta este prezentă, nivelul de educație, vechimea bolii degenerative, scala VAS, frecvența tratamentului balnear în SBRT, IMC, circumferința abdominală, nivelul de stres evaluat psihologic, aprecierea subiectivă a nivelului de stres resimțit în momentul internării, calitatea somnului la momentul internării evaluată subiectiv, activitatea

fizică depusă pe parcursul vieții, identificarea atrofiei sau a hipotoniei musculare obiectivată clinic de către medicul curant.

- Completarea unui chestionar la externare ce cuprinde: scala VAS, IMC, circumferința abdominală, aprecierea subiectivă a nivelului de stres resimțit în momentul externării, calitatea somnului la momentul externării în evaluată subiectiv.
- Determinări hormonale: IGF-1, cortizol seric, DHEA-S, determinare GPx realizate la internare, la externare, la o lună și, respectiv la 4 luni de la externare.
- Determinări hematologice și biochimice efectuate la internare și la externare: Hemoleucogramă, VSH, PCR, fosfataza alcalină, Glicemie, Acid uric, Colesterol total, Trigliceride, TGO, TGP, uree serică și creatinina serică- în vederea selectării corecte a pacienților conform criteriilor includere-excludere.
- Evaluarea psihologică a fost efectuată la internarea pacientului, în cadrul cabinetului de psihologie al Sanatoriului Balnear și de Recuperare Techirghiol, de către psiholog Mariana State, psiholog angajat al unității medicale, utilizând: Manual pentru Scale de depresie, anxietate și stres⁷.

CAPITOLUL 7

Rezultate statistice

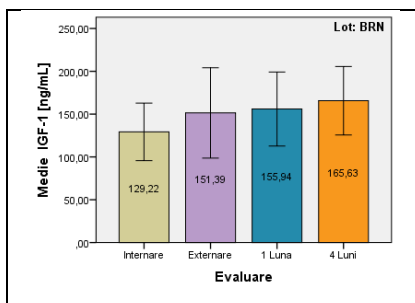


Figura 46

Figura nr. 46 - Reprezentarea grafică pentru variabila IGF-1 la cele patru momente de timp la pacienții care au alcătuit lotul băi reci de nămol (BRN)

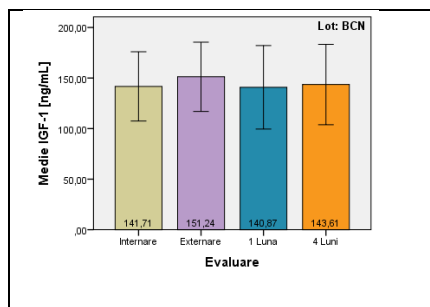


Figura 47

Figura nr. 47 - Reprezentarea grafică pentru variabila IGF-1 la cele patru momente de timp la pacienții care au alcătuit lotul băi calde de nămol (BCN)

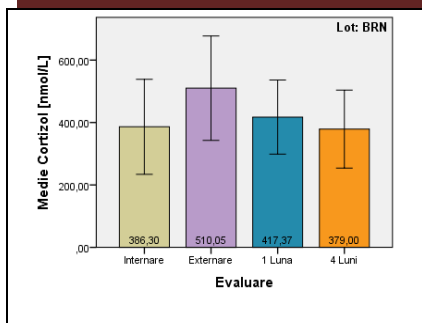


Figura 48

Figura nr. 48 - Reprezentarea grafică pentru variabila Cortizolul seric la cele patru momente de timp la pacienții care au alcătuit lotul băi reci de nămol (BRN)

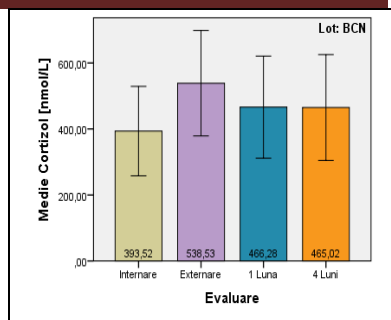


Figura 49

Figura nr. 49 - Reprezentarea grafică pentru variabila Cortizolul seric la cele patru momente de timp la pacienții care au alcătuit lotul băi calde de nămol (BCN)

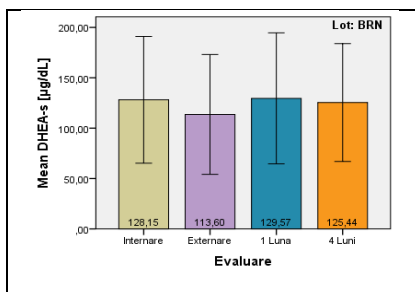


Figura 50

Figura nr. 50 - Reprezentarea grafică pentru variabila DHEA-S la cele patru momente de timp la pacienții care au alcătuit lotul băi reci de nămol (BRN)

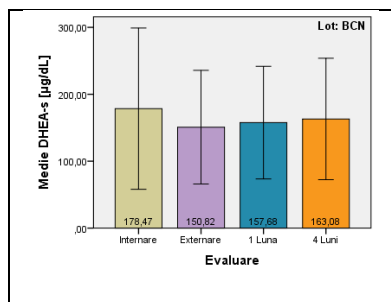


Figura 51

Figura nr. 51 - Reprezentarea grafică pentru variabila DHEA-S la cele patru momente de timp la pacienții care au alcătuit lotul băi calde de nămol (BCN)

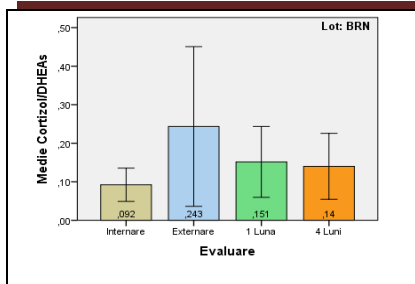


Figura 52

Figura nr. 52 - Reprezentarea grafică pentru variabila Cortizol/DHEA-S la cele patru momente de timp la pacienții care au alcătuit lotul băi reci de nămol (BRN)

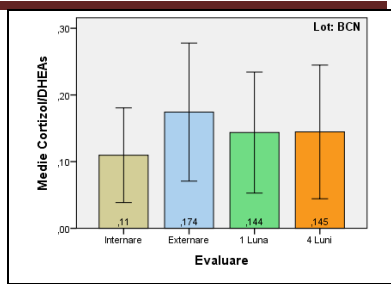


Figura 53

Figura nr. 53 - Reprezentarea grafică pentru variabila Cortizol/DHEA-S la cele patru momente de timp la pacienții care au alcătuit lotul băi calde de nămol (BCN)

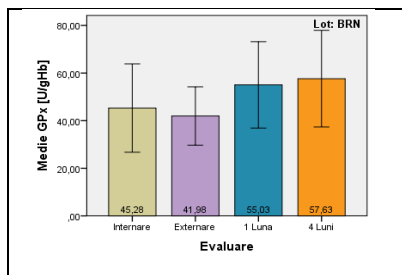


Figura 54

Figura nr. 54 - Reprezentarea grafică pentru variabila GPx la cele patru momente de timp la pacienții care au alcătuit lotul băi reci de nămol (BRN)

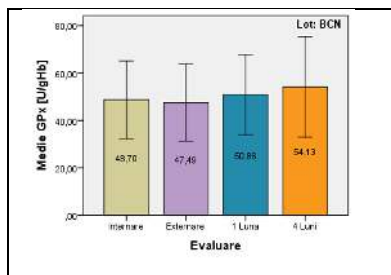


Figura 55

Figura nr. 55 - Reprezentarea grafică pentru variabila GPx la cele patru momente de timp la pacienții care au alcătuit lotul băi calde de nămol (BCN)

CAPITOLUL 8

Discuții și interpretarea rezultatelor

În urma evidențierii complexității fenomenului de îmbătrânire a populației, de-a lungul ultimelor decenii, a existat o preocupare tot mai mare în domeniul de studiu al gerontologiei, în a examina problemele legate de diversitatea procesului de îmbătrânire în cadrul diferitelor grupuri populaționale. Aceste preocupări sunt reflectate și în demersul științific al lucrării de față, cu accent pe aspectele clinice, biochimice și hormonale ale îmbătrânirii.

Originalitatea acestei teze rezultă din cercetarea evoluției procesului de îmbătrânire biologică sub efectul terapiei balneare, metodă de tratament cu o vechime consacrată, îmbunătățită de-a lungul vremii, spre a obține beneficiul maxim pentru abordarea terapeutică a pacientului vârstnic și din faptul că este **singurul studiu** care urmărește în dinamică evoluția unor parametri hormonal și antioxidanți implicați în procesul de îmbătrânire pe o perioadă de 4 luni după terminarea curei balneare cu nămol sapropelic de Techirghiol.

Am organizat această analiză a datelor obținute, pornind de la obiectivele pe care mi le-am propus la începutul acestei lucrări, prin comparare cu date din literatura de specialitate.

8.1. Evaluarea modificărilor endocrine ale axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian, sub influența peloidoterapiei.

Pentru a realiza acest obiectiv am dozat la toți pacienții incluși în studiu IGF-1, Cortizolul seric, DHEA-S și am determinat raportul Cortizol/DHEA-S în două momente diferite de timp: la internare și la externare și am studiat variația acestor parametri.

8.1.1. Rezultatele au arătat în lotul ce a efectuat **BĂI RECI DE NĂMOL** o creștere semnificativă statistic (**p=0.044**) a **IGF-1**, variația acestui hormon demonstrând efectul pozitiv al curei balneare cu factori contrastanți în procesul de îmbătrânire biologică. Activitatea redusă IGF-1 este asociată cu o morbiditate semnificativă la vârsta adultă, cu un risc crescut de a dezvolta boli cardiovasculare, diabet, osteoporoză și boli neurodegenerative, cu implicații certe în modularea îmbătrânirii. S-a ridicat ipoteza că supraviețuirea umană maximă depinde de reglarea strictă a axei GH-IGF și de menținerea acțiunii optime a IGF-1¹. Activitatea optimă a

acestei axe hormonale este implicată atât în creșterea duratei de viață, cât și cu o rezistență crescută la stresul oxidativ².

De asemenea, variația **CORTIZOLULUI seric** a înregistrat o creștere semnificativă statistic ($p=0.044$), variație concordantă cu literatura de specialitate. Stresul determină creșterea secreției de cortizol, acest proces fiind direct dependent de tipul și durata factorului de stres³.

Variația **DHEA-S** a prezentat o scădere semnificativă statistic ($p=0.004$), concordantă cu literatura studiată. DHEA-S este o formă de “inactivare” a DHEA și în același timp o formă de depozitare pentru acesta. Scăderea DHEA-S în cadrul lotului BRN poate fi interpretată și ca o modalitate de redistribuire, de reactivare, de consum, în context de stimulare metabolică ce presupune hipercortizolism de răspuns. Acest comportament evolutiv creează premisele teoretice ale unui studiu viitor care să presupună recoltarea și compararea variației celor doi hormoni: DHEA și DHEA-S.

Variația raportului **Cortizol/DHEA-S** a înregistrat o creștere semnificativă statistic ($p=0.012$).

Procesul de îmbătrânire, conform teoriei evoluționiste se caracterizează prin producerea de citokine inflamatorii, cronic. Contracurarea acestui mecanism inflamator este realizată de axul hipotalamo-hipofizo-adrenal⁵. Cortizolul și DHEA-S au efecte antagoniste în ceea ce privește acțiunea asupra sistemului imunitar. Cortizolul determină imunosupresie și concentrația acestuia crește odată cu vârsta, în timp ce DHEA-S antagonizează efectele cortizolului și este imunomodulator, iar concentrația acestuia scade cu vârsta. Prin urmare, atunci când se analizează efectele axului hipotalamo-hipofizo-adrenal asupra inflamației, raportul dintre cortizol și DHEA-S⁶ poate reflecta cu mai multă acuratețe activitatea endocrină decât variația cortizolului și a DHEA-S analizate separat, acesta fiind motivul pentru care în cadrul studiului am analizat variația acestui raport.

8.1.2. Rezultatele au arătat în lotul ce a efectuat **BĂI CALDE DE NĂMOL** o creștere apropiată de semnificația statistică ($p=0.067$) a **IGF-1**. Tendința de creștere cantitativă la externare, dar nu la valorile semnificative statistic observate în cadrul peloidoterapiei cu contrast termic subliniază în ansamblu, efectul pozitiv general al tratamentului balnear în cadrul procesului de îmbătrânire. Consider că sunt necesare studii suplimentare care să includă un număr mai mare de participanți, pentru validare statistică. De remarcat faptul că, în cadrul ambelor loturi de studiu variația hormonală se află în limite fiziologice, în regim de funcționare optimă hormonală, cunoscut fiind faptul că nivelurile crescute de IGF-1 au fost legate în unele

studii de risc de cancer, având în vedere rolul acestui hormon în medierea creșterii țesuturilor normale și maligne⁷.

Variația **CORTIZOLULUI seric** a înregistrat o creștere semnificativă statistic ($p < 0.001$) concordant cu studiile de specialitate³.

DHEA-S a prezentat o scădere ne semnificativă statistic ($p = 0.121$), posibil datorită dispersiei mari a valorilor obținute, dar concordant ca model evolutiv cu variația cortizolului seric, cunoscute fiind acțiunile fiziologice opuse ale celor doi hormoni³.

Variația raportului **Cortizol/DHEA-S** a înregistrat o creștere semnificativă statistic ($p = 0.018$), evoluție concordantă cu a pacienților ce au efectuat terapie contrastantă.

8.2. Evaluarea persistenței modificărilor endocrine ale axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian post cură balneară.

Pentru realizarea acestui obiectiv secundar am efectuat determinări hormonale (IGF-1, Cortizolul seric, DHEA-S) și am determinat raportul Cortizol/DHEA-S la 1 lună și respectiv 4 luni de la momentul externării.

Rezultatele au arătat că în lotul ce a efectuat **BĂI RECI DE NĂMOL, IGF-1** a înregistrat o creștere ne semnificativă statistic de la momentul externării și până la momentul final al acestui studiu, ceea ce ridică premisele persistenței efectului pozitiv al curei balneare pe o perioadă de cel puțin 4 luni de la externare.

Variația **cortizolului seric** a înregistrat o scădere ne semnificativă statistic de la momentul externării și până la momentul final al acestui studiu.

DHEA-S a prezentat o creștere ne semnificativă statistic între externare și 1 lună, respectiv o scădere ne semnificativă statistic între 1 lună și 4 luni de la externare. Acest ” pattern ” evolutiv susține funcția importantă a DHEA-S de a antagoniza acțiunea cortizolului impusă de tratamentul balnear, sugerând echilibrul hormonal obținut prin procedura terapeutică prezentată.

Raportul **Cortizol/DHEA-S** prezintă ca model evolutiv o scădere ne semnificativă statistic în perioada externare - 4 luni de la sfârșitul curei balneare.

În lotul ce a efectuat **BĂI CALDE DE NĂMOL, IGF-1** a prezentat o scădere ne semnificativă statistic între externare și 1 lună, respectiv o creștere ne semnificativă statistic între 1 lună și 4 luni de la externare. Având în vedere că la 4 luni de la externare tendința evolutivă este de creștere hormonală, se concluzionează efectul pozitiv al curei balneare și la temperatura de termoneutralitate în cadrul procesului de îmbătrânire biologică, ridicând premisele realizării de noi studii care să

cuprindă un număr mai mare de voluntari și cu o durată mai mare a tratamentului balnear, pentru validare statistică.

Variația **CORTIZOLULUI seric** a înregistrat o scădere ne semnificativă statistic de la momentul externării și până la momentul final al studiului, atestând efectul stimulat persistent pe axul hipotalamo-hipofizo-adrenal.

DHEA-S a prezentat o creștere ne semnificativă statistic între externare și 1 lună, respectiv o scădere ne semnificativă statistic între 1 lună și 4 luni de la externare. Acest "pattern" evolutiv susține caracterul persistent al modificărilor funcționale adaptative corticoadrenale în contextul peloidoterapiei.

Raportul **Cortizol/DHEA-S** prezintă ca model evolutiv o scădere ne semnificativă statistic în perioada externare - 4 luni de la sfârșitul curei balneare. Comportamentul evolutiv hormonal analizat post cură balneară subliniază faptul că, după efectul hormonal important de fază acută, modificările hormonale sunt mai modeste, însă un aspect important de subliniat este menținerea acestora în limite fiziologice, cu acțiune prelungită în timp. Datele din literatura de specialitate studiate confirmă faptul că suportul adaptativ al răspunsului organismului la factori balneari este hormonal, modularea secreției endocrine fixând răspunsul adaptativ în timp⁹.

8.3. Evaluarea statusului antioxidant sub influența tratamentului cu nămol sapropelic de Techirghiol.

Am monitorizat în dinamică valoarea glutation-peroxidazei (GPx) la internare, la externare, la o lună post-cură balneară și la patru luni după externare. Modelul evolutiv al acestei enzime antioxidante este același indiferent de modalitatea de aplicare a factorului terapeutic balnear. Acesta prezintă o scădere ne semnificativă statistic pe parcursul efectuării curei balneare, cu o creștere ulterioară, fără semnificație statistică de la externare și până la momentul final de urmărire evolutivă în cadrul studiului. De menționat faptul că, în cadrul lotului băi reci cu nămol variația valorilor medii ale **GPx** la cele 4 momente de timp a prezentat o valoare foarte apropiată de semnificația statistică ($p= 0.057$). Scăderea nivelului GPx, ca status antioxidant pe parcursul curei balneare se încadrează în datele existente în literatura studiată¹⁰. Glucocorticoizii eliberați din glanda suprarenală ca răspuns la activarea indusă de stres a axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale induc o activitate crescută în sistemul celular de reducere-oxidare, implicând un stres oxidativ crescut, dar și consumul enzimelor implicate în procesul antioxidant. În acest mod, consider că

valorile scăzute ale GPx pe parcursul studiului au fost urmarea procesului antioxidant stimulat de mecanismele adaptative la peloidoterapie, cu menținerea unor parametri fiziologici.

8.4. Evaluarea statusului bio-psiho-social al pacienților propuși pentru cercetare din cadrul Sanatoriului Balnear și de Recuperare Techirghiol.

Pentru a realiza acest obiectiv am efectuat pacienților incluși în studiu anumite determinări hematologice și biochimice (hemoleucograma, VSH, PCR, fosfataza alcalină, glicemie, acid uric, colesterol total, trigliceride, TGO, TGP, uree și creatinina serică) atât la internare cât și la externare. Am înregistrat date cu privire la frecvența tratamentului în Sanatoriul Balnear și de Recuperare Techirghiol, vechimea bolii degenerative, activitatea fizică depusă pe parcursul vieții, identificarea atrofiilor sau a hipotoniei musculare obiectivată clinic de către medicul curant. Am determinat valorile scalei VAS, IMC și circumferința abdominală a fiecărui pacient atât la momentul internării, cât și la momentul externării și date demografice. Pacienții au fost evaluați în cadrul cabinetului psihologic la internare, de asemenea fiind apreciat subiectiv nivelul de stres resimțit de pacienți și calitatea somnului în momentul internării și la externarea din Sanatoriul Balnear și de Recuperare Techirghiol.

A. Analiza statistică efectuată în cadrul celor 52 de pacienți validați pentru studiu în urma criteriilor de includere- excludere permite următoarele observații:

8.4.1. Rezultate demografice, analiza statutului profesional și caracterul durerii:

- predominantă relativă a pacienților de sex feminin (51,9%)
- analiza procentuală a cazurilor pe grupe de vârstă a arătat că ponderea cea mai mare o au pacienții din grupul de vârstă 50- 65 de ani (82,7%), față de pacienții cu vârsta cuprinsă între 65-80 de ani (17,3%)
- 84,6% dintre pacienți au provenit din mediul urban
- 55,8% dintre pacienți prezintă o profesie ce implică activitate fizică, 44,2% dintre pacienți prezentând activitate intelectuală. Literatura de specialitate relevă faptul că persoanele din mediul urban, cu profesii ce implică studii superioare au acces mai ușor la informații medicale și sunt mai preocupați în a adopta stiluri de viață sănătoase¹¹
- 80,8% dintre pacienți au prezentat internări anterioare în cadrul unității de desfășurare a studiului, doar 19,2% dintre pacienți aflându-se la prima

internare, remarcându-se adresabilitatea cu caracter periodic a pacienților către tratamentul balnear; majoritatea pacienților (86,5%) au prezentat la internare durere cu debut mai vechi de un an.

8.4.2. Evaluarea psihologică a relevat faptul că 44,2% dintre pacienți prezentau un nivel de stres la internare, 36,5% au fost pacienți cu grad de depresie, iar anxietatea a fost remarcată la 46,2% dintre pacienți; a existat o concordanță între nivelul de stres evaluat subiectiv și nivelul de stres evaluat psihologic, ceea ce evidențiază faptul că pacienții implicați în studiu sunt conștienți de nivelul de stres pe care îl resimt, $p = 0.005$ în cadrul lotului BRN, $p = 0.001$ în cadrul pacienților ce au efectuat băi calde cu nămol. Studii de specialitate arată importanța mecanismelor de rezistență la stres în contextul îmbătrânirii, a stării de sănătate generală și a calității vieții¹².

8.4.3. Nivelul de stres, depresie, anxietate și calitatea somnului nu au prezentat corelații semnificative statistic cu parametrii hormonali analizați, precum și cu variația GPx, acest rezultat fiind interpretat în contextul variației în limite fiziologice a parametrilor studiați în cadrul tratamentului balnear.

8.4.4. 34,6% dintre pacienți au prezentat modificări trofice musculare la internare. Una dintre caracteristicile clinice distinctive ale îmbătrânirii populației este pierderea de masă și forță musculară, cu implicații asupra calității și independenței vieții¹³.

8.4.5. Evaluarea **scalei VAS** a arătat o scădere înalt semnificativă statistic, în cadrul ambelor loturi de studiu: băi reci de nămol, $p=0.001$; băi calde de nămol, $p<0.001$, interpretată ca efect pozitiv al curei balneare în creșterea calității vieții pacientului, efect pozitiv și în cadrul procesului de îmbătrânire biologică. O serie de hormoni sunt implicați în controlul durerii: cortizolul, pregnenolonul, dehidroepiandrosteronul (DHEA), progesteronul, testosteronul, estrogenii și hormonii tiroidieni¹⁴.
- 80,8% dintre pacienți au prezentat internări anterioare în cadrul unității de desfășurare a studiului, doar 19,2% dintre pacienți aflându-se la prima internare, remarcându-se adresabilitatea cu caracter periodic a pacienților către tratamentul balnear; majoritatea pacienților (86,5%) au prezentat la internare durere mai veche de un an.

8.4.6. Dozarea **glicemiei** a prezentat o scădere în cadrul ambelor loturi de studiu, semnificativă statistic în cadrul lotului Băi calde de nămol ($p=0.020$) și concordanță cu date din literatura medicală de specialitate:

creșterea indusă de stres a ratei de secreție a cortizolului accelerează metabolismul glucozei și producția de specii reactive de oxigen¹⁵. În acest mod cura balneară este utilă în controlul glicemiei prin activarea procesului adaptativ, antioxidant cu consum energetic.

8.4.7. Analiza fosfatazei alcaline a prezentat o evoluție discordantă în cadrul celor două loturi de studiu, cu creștere semnificativă statistic în cadrul lotului Băi Reci de Nămol ($p=0.032$), în context cu modificările metabolice și enzimactice tisulare la nivel cutanat¹⁶.

8.4.8. Ureea a prezentat o evoluție discordantă în cadrul celor două loturi de studiu, cu o scădere semnificativă statistic în cadrul lotului Băi Calde de Nămol ($p<0.001$), cu menținerea valorilor obținute în limite normale ale vârstei. Mai mult de 99% din sinteza de uree are loc în ficat. Cantitatea de uree produsă variază odată cu substratul livrat ficatului, cu funcția hepatică și cu perfuzia renală. Variază invers proportional cu anabolismul celular¹⁷.

8.4.9. În cadrul lotului Băi calde cu Nămol între valorile de la internare ale Cortizolului seric și IMC a existat corelație semnificativă statistic. În literatura de specialitate este evidențiat rolul de stimulare metabolică al cortizolului seric prin acțiune asupra metabolismului lipidic, proteic și al carbohidraților¹⁸. Studii de specialitate au arătat că nivelurile crescute de adipozitate pot duce la creșterea răspunsului la stres al cortizolului¹⁹.

8.4.10. În cadrul lotului Băi calde cu Nămol între valorile de la externare ale DHEA-S și Trigliceride s-a determinat corelație semnificativă statistic ($p=0.011$). În studiile de specialitate unii autori au raportat corelații semnificative între cei doi parametri^{20,21}, în timp ce alți autori nu prezintă corelație statistică între aceste variabile²².

8.4.11. În cadrul lotului Băi reci de Nămol, între valorile medii la externare ale variabilei circumferința abdominală (CA) măsurate la pacienții de sex masculin comparativ cu pacienții de sex feminin există diferențe semnificative statistic ($p = 0.020$). CA rămâne un marker simplu și valid al masei de țesut adipos la nivel abdominal și visceral²³. Circumferința taliei oferă o metodă extrem de fezabilă și ieftină de a monitoriza distribuția grăsimii corporale și de a identifica persoanele cu risc crescut de boli²³. Deși tendințele la bărbați și femei au fost similare în ceea ce privește vârsta, femeile aveau o CA mai mică decât bărbații în cadrul studiilor efectuate²³.

B. De menționat o serie de constatări socio-medicale: dintre cei 1377 de pacienți studiați pe toată perioada de realizare a acestei cercetări științifice, 1000 de pacienți au prezentat vârsta peste 50 de ani, criteriu de includere. Din cadrul celor 1000 de pacienți potențiali care să întrunească criteriile de acceptare pentru participare la acest studiu, numai 64 de pacienți nu prezentau administrare de medicamente în momentul efectuării anamnezei. Acest aspect ridică o problemă importantă în cadrul populației din țara noastră, acela al prezenței diverselor patologii la persoanele aflate în jurul vârstei de 50 de ani și consumul de medicamente determinat de aceste afecțiuni, gradul de uzură al populației fiind ridicat, cu substrat organic, al unor tulburări inițial funcționale. Restul de 377 de pacienți au prezentat vârsta sub 50 de ani, aspect ce reprezintă adresabilitate ridicată către SBRT, către terapii balneare și a pacienților tineri.

CAPITOLUL 9

Concluzii

- În cadrul efectelor benefice ale curei balneare cu nămol sapropelic de Techirghiol se pot înscrie modificările secretorii hormonale și ale procesului antioxidant, ambele având un efect cu potențial pozitiv în controlul unor procese de îmbătrânire biologică.
- Rezultatele studiului atestă modificări bio-hormonale diferite, pentru multe dintre variabilele analizate comparativ între băile reci (factori contrastanți) și respectiv, băile calde (aplicație termoneutră) cu nămol sapropelic de Techirghiol, dar la valori în limitele fiziologice de secreție.
- În cadrul băilor reci cu nămol sapropelic de remarcant creșterea semnificativă statistic a valorilor **IGF-1** pe parcursul tratamentului balnear, cu persistența nivelului său stimulat și la 4 luni post cură balneară. Comparativ, în cadrul băilor calde cu nămol sapropelic de Techirghiol creșterea IGF-1 seric s-a înscris la valori apropiate de semnificația statistică la terminarea tratamentului. Monitorizarea post cură balneară, la 1 lună și, respectiv 4 luni de la externare a înregistrat variații cantitative, deși ne semnificative statistic, în limite fiziologice cu o tendință de creștere spre momentul final al studiului.

- **CORTIZOLUL seric** a crescut semnificativ statistic la pacienții analizați în cadrul ambelor loturi de studiu pe parcursul tratamentului și a scăzut nesemnificativ statistic între momentul externării și finalul evaluării post cură balneară. Ambele modalități de aplicare a factorului terapeutic au stimulat semnificativ și persistent secreția de cortizol, ca mecanism adaptativ pozitiv endocrino- metabolic.
- Variația nivelului seric al **DHEA-S** a înregistrat o scădere semnificativă statistic în cadrul ambelor modalități de aplicare a factorului terapeutic balnear, cu o creștere semnificativă statistic a raportului **CORTIZOL/ DHEA-S** pe parcursul tratamentului.
În intervalul de evaluare post cură balneară nu s-au înregistrat valori semnificative statistic privind nivelul seric al DHEA-S și nici al raportului CORTIZOL/ DHEA-S.
Acest pattern evolutiv sugerează rolul tratamentului balnear în menținerea echilibrului hormonal.
- Pentru statusul antioxidant de remarcant, pe parcursul tratamentului și post cură balneară fluctuații cantitative ale **GPx** în cadrul ambelor modalități terapeutice cu semnificație apropiată de valori statistice în cadrul lotului băi reci de nămol și fără semnificație statistică în cadrul lotului băi calde de nămol. Valorile scăzute ale GPx pe parcursul tratamentului au fost considerate ca mecanism adaptativ la peloidoterapie, cu activarea mecanismului antioxidant post cură balneară. Această constatare subliniază importanța evaluărilor extinse la pacienții care efectuează tratament balnear.
- Evaluarea scalei VAS a evidențiat o scădere înalt semnificativă statistic în cadrul ambelor loturi de studiu, pe parcursul tratamentului, prin scăderea simptomatologiei algice, subliniind o creștere a calității vieții pacientului, inclusiv în cadrul procesului de îmbătrânire.
- Variația nesemnificativă statistic, dar în limite fiziologice a celorlalți parametri analizați demonstrează siguranța metabolică a aplicației factorilor naturali din cadrul arealului Techirghiol la pacienții vârstnici.

- Rezultatele discordante obținute comparativ între cele două loturi de studiu pot fi determinate de mai mulți factori, o importanță majoră având și regimul termic de aplicare a factorului balnear.
- Comportamentul evolutiv hormonal subliniază faptul că, după efectul hormonal important de fază acută, modificările hormonale sunt mai modeste, dar cu acțiune prelungită în timp.
- Pacienții evaluați în perioada de desfășurare a studiului au prezentat multiple afecțiuni, cu administrare de tratament medicamentos, observație ce ridică problema unui grad mare de uzură a populației, chiar la vârste medii. Adresabilitatea mare a pacienților cu vârstă de sub 50 de ani către Sanatoriul Balnear și de Recuperare Techirghiol, sugerează ideea că utilizarea factorului natural, ca factor de cură balneară nu trebuie să țină cont de vârstă.
- Studiul efectuat ridică premiza de realizare a unor cercetări viitoare care să implice un număr mai mare de pacienți, cu o perioadă mai mare de tratament, cât și cu o monitorizare post cură balneară mai lungă, cu dozări simultane, atât a DHEA-S cât și a DHEA.
- Prin prisma datelor obținute în cadrul studiului, susțin ipoteza că peloidoterapia cu nămol sapropelic de Techirghiol are un **efect benefic asupra procesului de îmbătrânire biologică**, este o **terapie desfășurată în parametrii de siguranță metabolică**, iar desfășurarea cercetărilor viitoare în această direcție va fi de ajutor la **dezvoltarea de noi concepte și abordări ale procesului de îmbătrânire**.

